



# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

REC'D 17 OCT 2003

WIBO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. MI2002 A 002172



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, il 7 LUG. 2003

per IL DIRIGENTE

*Paola Giuliano*  
D.ssa Paola Giuliano

## AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione Clariant Life Science Molecules (Italia) SpaResidenza Origgio (Varese)

codice

2) Denominazione

Residenza

codice

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Fraire Cristina ed altri

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza Dragotti & Associati Srlvia Galleria San Babilan. 40città Milanocap 20122(prov) MI

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via

n.

città

cap

(prov)

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl)

gruppo/sottogruppo

Processo per la preparazione di 3-alchil-tiofeni-2,5-disostituiti.

## ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐NO ☒

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) Frigerio Mario

3)

2) Bertolini Giorgio

4)

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

1)

2)

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 2 PROV n. pag. 27

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....

Doc. 2) 0 PROV n. tav. 1

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....

Doc. 3) 1 RIS~~riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....~~Doc. 4) 0 RIS

designazione inventore .....

Doc. 5) 0 RIS

documenti di priorità con traduzione in italiano .....

Doc. 6) 0 RIS

autorizzazione o atto di cessione .....

Doc. 7) 0

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire =duecentonovantuno/80=

obbligatorio

COMPILATO IL 14/10/2002

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

p.p. Clariant Life Science Molecules (Italia) SpaCONTINUA SI/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI*Cristina Fraire*CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANOcodice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 002172

Reg. A.

L'anno QUINDICESIMOIl giorno 14QUATTORDICI

del mese di

OTTOBRE

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda e richiesta di

09 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI2002A 002172

REG. A

DATA DI DEPOSITO

14/10/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

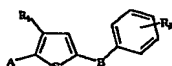
/ / /

## D. TITOLO

**PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI 3-ALCHIL-TIOFENI-2,5-DISOSTITUITI.**

## L. RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di 3-alkil-tiofeni-2,5-disostituiti di formula



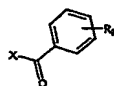
(I)

che comprende la reazione di un composto di formula



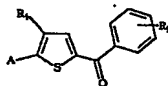
(II)

con un composto di formula



(III)

a dare un composto di formula



(IV)

e la sua riduzione a dare il composto di formula (I), in cui A, B, X, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> hanno i significati riportati nella descrizione.

## M. DISEGNO



*Frain*

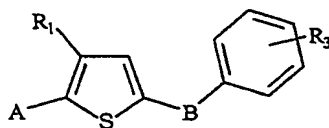
DESCRIZIONE dell'invenzione industriale a nome Clariant Life Science Molecules (Italia) Spa, con sede a Origlio (Varese)

La presente invenzione riguarda un nuovo processo per preparare 3-alcil-tiofeni-2,5-disostituiti e, più in particolare, un processo per la loro preparazione che comprende una reazione d'acilazione in posizione 5 di 3-alcil-tiofeni-2-sostituiti.

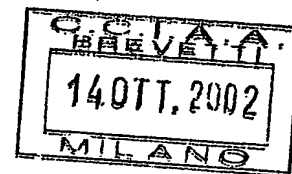
#### STATO DELL'ARTE

**MI 2002A 002172**

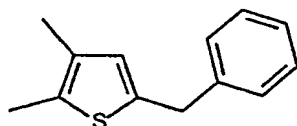
I 3-alcil-tiofeni-2,5-disostituiti, di formula generale



(I)



ed in particolare il 2,3-dimetil-5-benziltiofene di formula



(Ia)

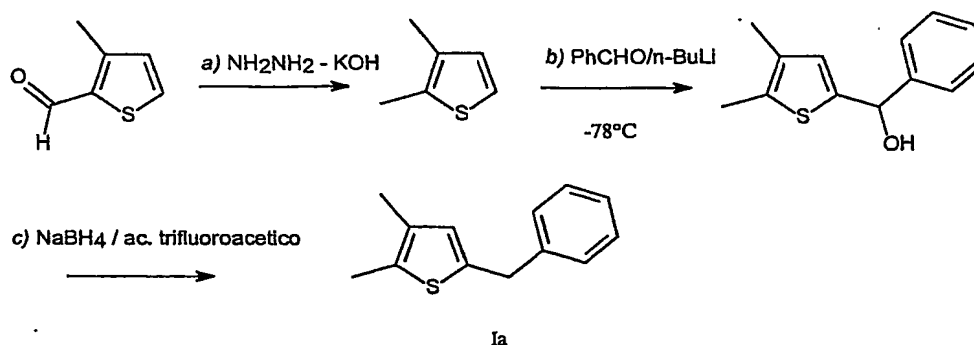
( $R_1=A=CH_3$ ,  $B=CH_2$ ,  $R_3=H$ ), sono utili intermedi di sintesi.

Ad esempio nei brevetti statunitensi US6121271, US6103708 e nelle domande di brevetto internazionale WO99/61435 e WO99/58522, il composto (Ia) viene impiegato come intermedio nella preparazione di farmaci destinati al trattamento dei disordini metabolici correlati con la resistenza all'insulina o dell'iperglicemia.

Nei documenti sopra citati vengono anche descritti due diversi processi per la preparazione del composto (Ia).

eFrane

Più in particolare la domanda internazionale WO99/61435 illustra la sintesi del composto (Ia) secondo la sequenza qui di seguito riportata:



SCHEMA 1

Come si può osservare questa sintesi prevede la riduzione della 3-metil-tiofene-2-carbossaldeide (passaggio *a*) a dare il 2,3-dimetiltiofene, la sua funzionalizzazione in posizione 5 (passaggio *b*) ed, infine, la successiva riduzione dell'alcool intermedio (passaggio *c*) a dare il composto (Ia) desiderato.

Questo processo, tuttavia, è di difficile applicazione industriale in quanto prevede l'utilizzo di  $n\text{-BuLi}$ , reagente notoriamente infiammabile che richiede atmosfera inerte, ambiente anidro e bassa temperatura ( $-78^\circ\text{C}$ ).

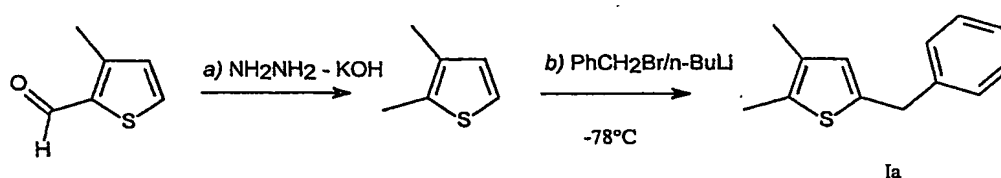
Un altro inconveniente non trascurabile è rappresentato dalla necessità di utilizzare, nella condensazione con benzaldeide (passaggio *b*), un 2,3-dimetiltiofene intermedio ad elevata purezza allo scopo di minimizzare le possibili reazioni collaterali ed ottenere, quindi, il prodotto desiderato (Ia) con rese complessive accettabili, che in questo caso si aggirano intorno al 67%, e con un grado di purezza sufficiente ad un successivo impiego sintetico diretto. Il prodotto di partenza del processo, ossia la 3-metil-

Cfr. note

tiofene-2-carbossaldeide, è però posto in commercio con un grado di purezza piuttosto scarso, generalmente intorno al 90% e, di conseguenza, il 2,3-dimetiltiofene impuro, ottenuto per sua riduzione, non può essere impiegato come tale nel passaggio successivo ma viene sempre sottoposto a purificazione; in particolare, trattandosi di un olio, viene purificato per via cromatografica, una metodica sicuramente poco praticabile dal punto di vista industriale.

Analogamente, il composto finale (Ia), liquido altobollente, è di difficile isolamento e pertanto anche un'eventuale purificazione a questo livello, mediante cromatografia o distillazione, risulterebbe piuttosto problematica su scala industriale.

Il secondo processo per la preparazione del composto (Ia), descritto nei brevetti US6121271 e US6103708 e nella domanda di brevetto internazionale WO99/58522, può essere rappresentato secondo il seguente schema:



SCHEMA 2

Anche in questo caso si possono riscontrare gli stessi inconvenienti sopra descritti, ossia l'uso di n-BuLi, difficile da maneggiare industrialmente, e l'impiego di due successive cromatografie per la purificazione del 2,3-dimetiltiofene intermedio e del prodotto finale (Ia), entrambi liquidi a temperatura ambiente.

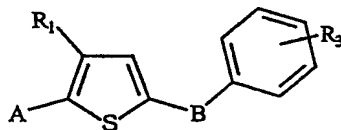
*ef naira*

Abbiamo ora trovato un nuovo processo per la preparazione di 3-alchil-tiofeni-2,5-disostituiti, in particolare di 2,3-dimetil-5-benzil-tiofene, significativamente vantaggioso dal punto di vista industriale in quanto non utilizza reagenti poco maneggevoli quali il n-BuLi, non richiede condizioni anidre né atmosfere inerti e semplifica notevolmente le fasi di purificazione. Questo processo consente innanzitutto di impiegare come materiali di partenza direttamente quelli di grado tecnico, disponibili commercialmente, e di ottenere il prodotto finale (I) con rese comparabili a quelle delle preparazioni note ma con purezza elevata, evitando del tutto l'applicazione di metodi cromatografici o tecniche di distillazione, sia a livello d'intermedi sia di prodotti finali. Questi ultimi, infatti, presentano generalmente una purezza tale da consentirne l'utilizzo diretto in processi successivi senza ulteriori purificazioni.



#### RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

Costituisce pertanto un oggetto della presente invenzione un processo per la preparazione di 3-alchil-tiofeni-2,5-disostituiti di formula



(I)

in cui

A rappresenta un gruppo  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{HOCH}_2$  o  $\text{R}_2\text{CH}(\text{OH})$ -,

B rappresenta un gruppo  $\text{CHOH}$  o  $\text{CH}_2$ ,

$\text{R}_1$  rappresenta H o un gruppo alchile  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ ,

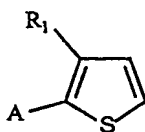
$\text{R}_2$  rappresenta un gruppo alchile  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ ,

*efraire*

$R_3$  rappresenta H o un gruppo alchile  $C_1-C_5$  o un gruppo alchile  $C_1-C_5$  alogenato, preferibilmente  $CF_3$ , o un alogeno scelto tra fluoro, cloro e bromo,

che comprende:

(a) la reazione di un composto di formula



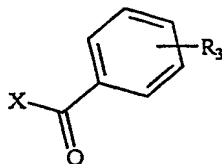
(II)

in cui

A rappresenta un gruppo  $CHO$ ,  $CH_3$ ,  $R_2CH_2$  o  $R_2CO-$ , e

$R_1$  e  $R_2$  hanno i significati sopra riportati;

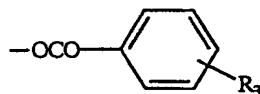
con un composto di formula



(III)

in cui

X rappresenta  $OH$ , alogeno, un gruppo di formula



(V)

o un gruppo di formula



(VI)

in cui  $R_4$  rappresenta un alchile  $C_1-C_5$ , un benzile eventualmente sostituito

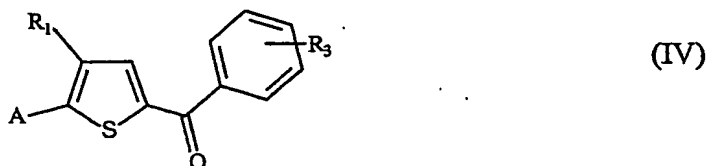
o un arile eventualmente sostituito, e

$R_3$  ha i significati sopra riportati;



*Enone*

a dare un composto di formula



in cui

A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> hanno i significati sopra riportati; e

(b) la riduzione del composto di formula (IV) così ottenuto a dare il composto di formula (I).

#### DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Il processo oggetto della presente invenzione, comprende la reazione d'acilazione (a) del composto di formula II e la successiva riduzione (b) dell'intermedio acilato di formula IV a dare il composto I desiderato.

Generalmente il composto di partenza di formula II è reperibile in commercio, altrimenti può essere preparato secondo processi noti al tecnico del ramo. Ad esempio, nel caso in cui si voglia impiegare come composto di partenza il composto preferito IIb (R<sub>1</sub>=A=CH<sub>3</sub>), è possibile procedere alla sua preparazione, in accordo con quanto descritto nell'arte nota già citata, per riduzione, con idrazina e idrossido di potassio, del composto IIa (R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, A=CHO), disponibile commercialmente. Come anticipato precedentemente, un notevole vantaggio del presente processo è l'uso diretto del composto IIa commerciale (purezza intorno al 90%) nella reazione di riduzione a dare IIb o, in alternativa, nella reazione d'acilazione (a) a dare il composto IVa (R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, A=CHO, R<sub>3</sub>=H).

La reazione d'acilazione di cui al punto (a) viene generalmente condotta nelle condizioni classiche delle acilazioni di Friedel-Crafts.

*Offshore*

Il composto acilante di formula III può essere un acido carbossilico ( $X=OH$ ), un acil alogenuro ( $X=\text{alogeno}$ ), preferibilmente cloruro ( $X=Cl$ ), un anidride simmetrica ( $X=V$ ) o un'anidride mista ( $X=VI$ ).

Anidridi miste preferite sono quelle in cui  $R_4$  rappresenta metile, etile, i-butile o benzile, più preferibilmente metile o etile.

Agenti acilanti preferiti sono gli acil alogenuri, ancor più preferito è il benzoil cloruro (IIIa,  $X=Cl$ ,  $R_3=H$ ).

I catalizzatori utilizzabili in questa reazione sono in generale gli acidi di Lewis, quali ad esempio  $AlCl_3$ ,  $SbF_5$ ,  $FeCl_3$ ,  $TiCl_4$  o  $BF_3$ , preferibilmente  $AlCl_3$ .

Solventi idonei sono quelli comunemente utilizzati dagli esperti del settore per questo tipo di reazioni, ossia i solventi clorurati, quali metilene cloruro, cloroformio, tricloroetano, oppure i solventi aromatici disattivati quali nitrobenzene, preferibilmente metilene cloruro.

Nella reazione d'acilazione (a) viene impiegato un rapporto molare di composto III / acido di Lewis / composto II generalmente compreso tra 0,9-1,5/0,9-1,5/1, preferibilmente intorno a 1/1/1 per unità di composto II.

Il secondo passaggio del presente processo (passaggio b) prevede la riduzione dell'intermedio di formula IV a dare il prodotto desiderato di formula I.

Secondo la struttura dell'intermedio IV e del composto finale I, questa riduzione potrà essere realizzata mediante un unico trattamento riduttivo (b) oppure, preferibilmente, mediante una prima reazione di riduzione ( $b_1$ ) seguita eventualmente da una seconda reazione di riduzione ( $b_2$ ).

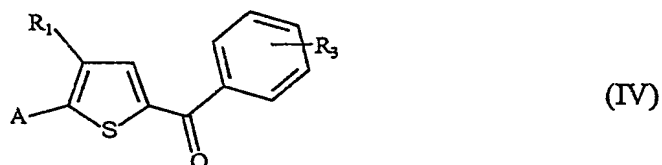
Nel caso in cui si desideri arrivare direttamente ai composti di formula I

*Enaire*

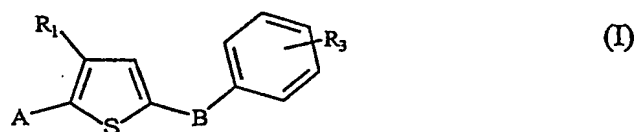
completamente ridotti, si effettuerà un unico trattamento riduttivo del composto di formula IV a dare il composto di formula I in cui  $A = CH_3$  o  $R_2CH_2$  e  $B = CH_2$ .

In tal caso, si potrà effettuare una reazione di riduzione nelle condizioni classiche di riduzione di gruppi  $C=O$  a gruppi  $CH_2$ , ad esempio utilizzando un boridruro in presenza di un acido forte, quale ad esempio acido trifluoroacetico, acido metansolfonico o acido solforico, preferibilmente sodio boridruro o sodio cianoboroidruro in presenza di acido trifluoroacetico, oppure zinco ioduro o trimetilsililcloruro oppure trialchilsilani in presenza di acido trifluoroacetico.

In alternativa, è possibile procedere mediante una prima reazione di riduzione ( $b_1$ ) del composto di formula

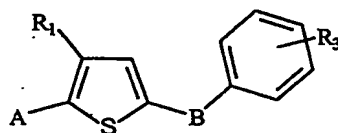


in cui A rappresenta un gruppo  $CHO$ ,  $CH_3$ ,  $R_2CH_2$  o  $R_2CO-$ , a dare il composto intermedio idrossilato di formula



in cui A rappresenta un gruppo  $CH_3$ ,  $R_2CH_2$ ,  $HOCH_2$  o  $R_2CH(OH)-$  e  $B = CHOH$ , seguita eventualmente da una seconda reazione di riduzione ( $b_2$ ) di detto intermedio idrossilato di formula I come sopra definito a dare il composto finale di formula



*efnere*

(I)

in cui A rappresenta un gruppo  $\text{CH}_3$  o  $\text{R}_2\text{CH}_2$  e  $\text{B}=\text{CH}_2$ .

Nella primo passaggio ( $b_1$ ) si potranno impiegare condizioni idonee ad effettuare la riduzione dei gruppi  $\text{C}=\text{O}$  a gruppi  $\text{CHOH}$ , quali ad esempio il trattamento con idruri metallici come sodio boroidruro, litio alluminio idruro o borani, preferibilmente con sodio boridruro in ambiente alcalino, alternativamente per trattamento con alluminio isopropossido (reazione di Meerwein-Ponndorf-Verley).

I derivati idrossilati intermedi di formula I come sopra definiti, preferibilmente i composti Ib ( $\text{R}_1=\text{CH}_3$ ,  $\text{A}=\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{B}=\text{CHOH}$ ,  $\text{R}_3=\text{H}$ ) oppure Ic ( $\text{R}_1=\text{A}=\text{CH}_3$ ,  $\text{B}=\text{CHOH}$ ,  $\text{R}_3=\text{H}$ ) possono poi essere sottoposti al successivo passaggio riduttivo ( $b_2$ ), direttamente o, preferibilmente, previa purificazione.

Tale purificazione viene vantaggiosamente effettuata per cristallizzazione in quanto detti intermedi idrossilati sono generalmente dei solidi cristallini.

Solventi di cristallizzazione idonei sono solitamente i solventi apolari quali eteri, ad esempio etere dietilico, etere diisopropilico, etere metil-terbutiletere, idrocarburi aromatici, ad esempio toluene o xilene, idrocarburi alifatici, ad esempio esano, eptano, cicloesano o miscele di questi solventi.

Eseguendo quindi questa variante preferita del processo, che prevede una prima riduzione ( $\text{CO} \rightarrow \text{CHOH}$ ,  $b_1$ ), la cristallizzazione dell'intermedio idrossilato e la successiva sua completa riduzione ( $\text{CHOH} \rightarrow \text{CH}_2$ ,  $b_2$ ), è così possibile realizzare l'intera sequenza sintetica della presente invenzione

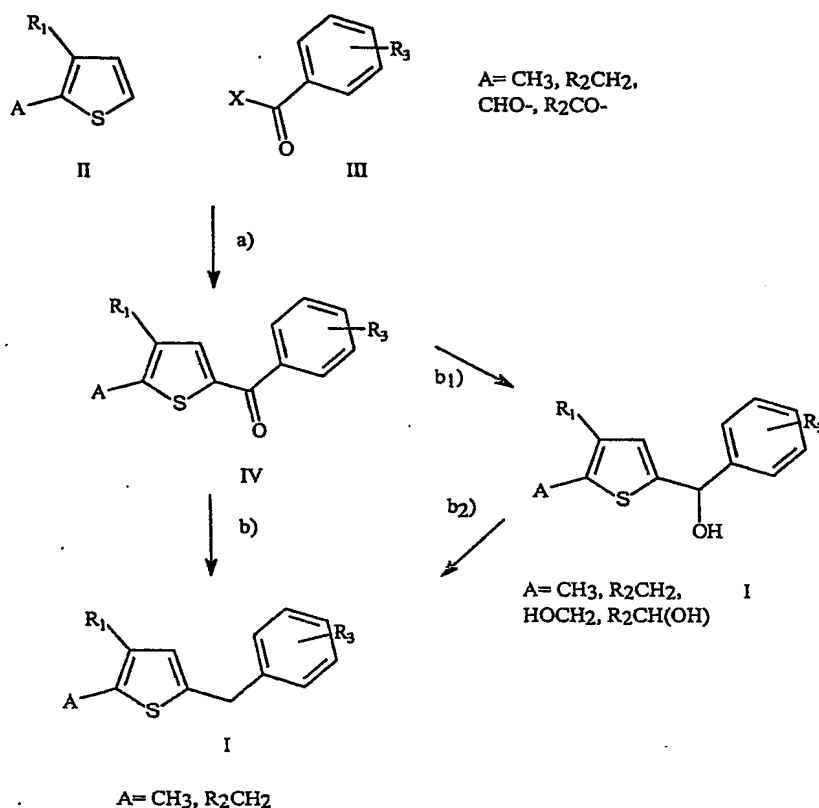
*esne*

senza ricorrere a purificazioni cromatografiche o distillazioni, così svantaggiose dal punto di vista industriale.

I composti idrossilati di formula I, preferibilmente i sopra citati composti Ib e Ic, preferibilmente purificati, potranno poi essere trasformati nei corrispondenti composti completamente ridotti di formula I, preferibilmente nel composto Ia, per riduzione ( $b_2$ ) dei gruppi CHOH a gruppi CH<sub>2</sub>, ad esempio per trattamento con un boridruro in presenza di un acido forte, quale ad esempio acido trifluoroacetico, acido metansolfonico o acido solforico, preferibilmente con sodio boridruro o sodio cianoboroidruro e acido trifluoroacetico, oppure zinco ioduro oppure, sorprendentemente, mediante idrogenazione catalitica.

Quest'ultima reazione può essere semplicemente condotta per trattamento del composto idrossilato I, disciolto in un opportuno solvente, quale un alcool, come metanolo, etanolo, isopropanolo, preferibilmente metanolo, oppure in miscele di acqua ed alcoli ad una pressione d'idrogeno compresa tra circa 1 e 10 bar, ad una temperatura tra circa 15 e 60°C, in presenza di un catalizzatore di idrogenazione, scelto tra palladio e platino, preferibilmente palladio supportato su supporto inerte quale carbone, allumina, silice o zeoliti, preferibilmente su carbone, in ambiente neutro o acido senza che si verifichi il prevedibile avvelenamento del catalizzatore causato normalmente dai composti solforati, quali sono i derivati del tiofene preparati nel presente processo.

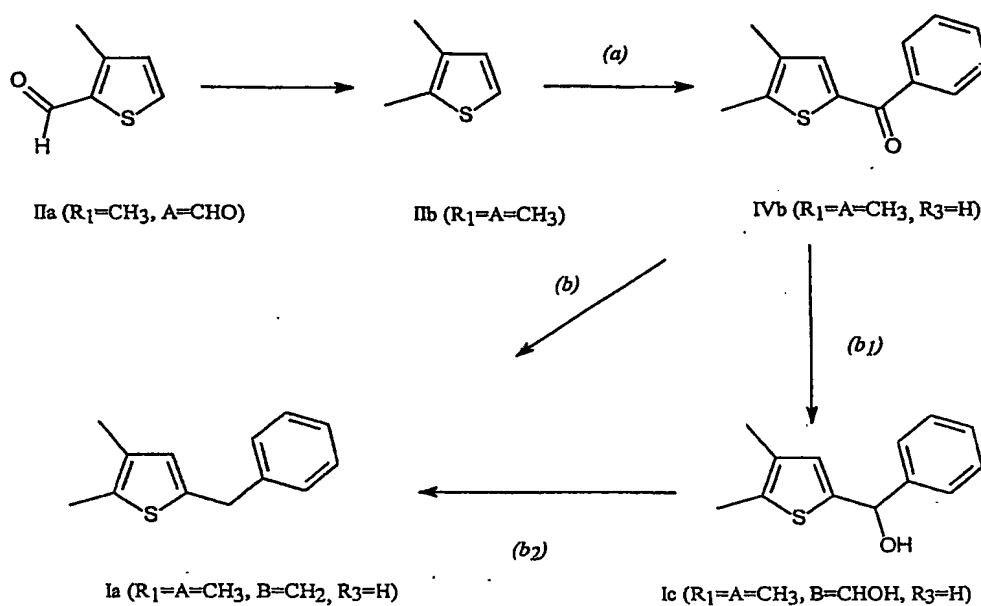
Per maggior chiarezza espositiva riportiamo qui di seguito lo schema generale del processo oggetto della presente invenzione:

*caffeine*

SCHEMA 3

In questo schema sono evidenziate le possibili varianti del passaggio di riduzione ( $b, b_1, b_2$ ), che sono comprese nell'ambito del processo secondo la presente invenzione. La scelta della sequenza ottimale e delle condizioni di riduzione più vantaggiose rientra tra le normali capacità del tecnico del ramo.

Una realizzazione preferita della presente invenzione è rappresentata dalla preparazione di 2,3-dimetil-5-benziltiofene (Ia) secondo lo schema seguente:

*Ennio*

SCHEMA 4

In particolare, il prodotto IIb può essere preparato dal composto IIa di bassa qualità disponibile sul mercato, per riduzione con idrazina e idrossido di sodio, come descritto ad esempio in WO99/61435, ed utilizzato nel passaggio successivo senza essere né isolato né purificato.

Infatti la reazione di acilazione (a) del composto IIb, condotta preferibilmente con benzoyl cloruro e  $AlCl_3$ , può essere effettuata impiegando direttamente la sua soluzione organica di estrazione, preferibilmente metilenica, proveniente dalla riduzione del composto IIa.

Il composto IVb così ottenuto può essere ridotto completamente (b), a dare Ia ad esempio per reazione con sodio boridruro e acido trifluoroacetico oppure, preferibilmente, sottoposto a due reazioni di riduzione successive (b<sub>1</sub> e b<sub>2</sub>) con formazione dell'intermedio idrossilato Ic. Quest'ultima variante del processo è particolarmente preferita, in quanto consente di purificare l'intermedio Ic per cristallizzazione.

*effnare*

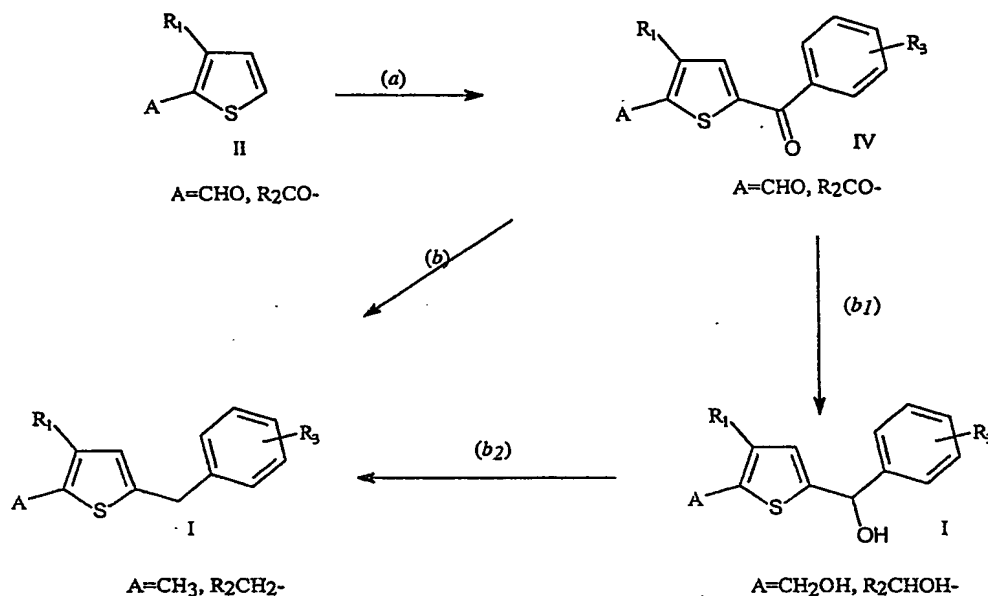
In particolare la prima reazione di riduzione ( $b_1$ ) viene effettuata preferibilmente con sodio boridruro e idrossido di sodio, mentre la seconda riduzione con sodio boridruro e acido trifluoroacetico oppure mediante idrogenazione catalitica, preferibilmente con sodio boridruro e acido trifluoroacetico. L'intermedio Ic viene generalmente cristallizzato da solventi apolari quali eteri, ad esempio etere dietilico, etere diisopropilico, etere metil-terbutiletere, idrocarburi aromatici, ad esempio toluene o xilene, idrocarburi alifatici, ad esempio esano, eptano, cicloesano o miscele di questi solventi, preferibilmente da n-eptano.

Il processo preferito riportato nella schema 4, in particolare nella sua variante preferita, comprendente le due successive reazioni di riduzione  $b_1$  e  $b_2$  e la cristallizzazione dell'intermedio idrossilato Ic, consente di preparare il composto Ia con una resa complessiva comparabile a quella ottenuta secondo i processi noti già citati evitando però i reattivi, le condizioni di reazione e le tecniche di purificazione di difficile applicazione industriale dell'arte nota.

Inoltre, come accennato precedentemente, il presente processo può essere applicato a partire dal prodotto IIa di bassa qualità disponibile sul mercato. Infatti, impiegando il composto IIa con purezza GC del 90%, è possibile ottenere il 2,3-dimetil-5-benziltiofene Ia con purezza HPLC intorno al 99% senza ricorrere a purificazioni cromatografiche ma soltanto attraverso un'unica, semplice cristallizzazione dell'alcool intermedio Ic.

Infine un'altra realizzazione preferita della presente invenzione è rappresentata dalla preparazione del composto I secondo lo schema seguente:



*Officine*

SCHEMA 5

In questo caso il prodotto II, in cui A rappresenta CHO o  $\text{R}_2\text{CO}-$ , viene direttamente acilato a dare l'intermedio IV che è poi sottoposto alla riduzione simultanea di entrambi i gruppi carbonilici.

Analogamente a quanto descritto precedentemente, tale trasformazione può essere realizzata attraverso una singola reazione di riduzione (b) o, preferibilmente, due reazioni di riduzione successive (b<sub>1</sub> e b<sub>2</sub>) con possibilità di purificazione del composto intermedio idrossilato per cristallizzazione.

Una realizzazione particolarmente preferita di tale processo è la preparazione di 2,3-dimetil-5-benziltiofene (Ia), a partire da 3-metil-2-tiofenecarbossaldeide (IIa,  $A=\text{CHO}$ ,  $R_1=\text{CH}_3$ ) per acilazione (a) con benzoil cloruro, riduzione (b<sub>1</sub>) del composto IVa ( $A=\text{CHO}$ ,  $R_1=\text{CH}_3$ ,  $R_3=\text{H}$ ) a diolo Ib ( $A=\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $R_1=\text{CH}_3$ ,  $R_3=\text{H}$ ), sua purificazione per

*CFrains*

cristallizzazione e successiva riduzione ( $b_2$ ) a dare il composto finale Ia ( $A=R_1=CH_3$ ,  $R_3=H$ ).

Allo scopo di illustrare meglio la presente invenzione verranno ora forniti i seguenti esempi.

## PARTE SPERIMENTALE

### Esempio 1

#### Preparazione di 2,3-dimetiltiofene (IIb, $R_1=A=CH_3$ )

3-Metil-2-tiofenecarbossaldeide (Aldrich, purezza GC 90%) (40 g) è stata dissolta in dietilenglicole (144 ml) ed è stata aggiunta idrazina idrata (62 ml) lentamente. La miscela di reazione è stata scaldata a riflusso (circa 126°C) per 30 minuti. La soluzione è stata raffreddata a 30-40°C, quindi è stato aggiunto idrossido di potassio (46 g) a porzioni. La soluzione è stata quindi lentamente scaldata a riflusso ed agitata a questa temperatura per un ora e mezza.

La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e versata in acqua fredda (1 L), acidificata a pH 2 con acido cloridrico concentrato (circa 150 ml) ed estratta con cloruro di metilene (2x100 ml). Le fasi organiche combinate sono state seccate su solfato di sodio anidro. Il solido è stato filtrato e lavato con cloruro di metilene (20 ml) e la soluzione di 2,3-dimetiltiofene è stata usata direttamente senza ulteriori purificazioni. (purezza GC 88,2%).

### Esempio 2

#### Preparazione di 2,3-dimetil-5-benzoiltiofene (IVb, $R_1=A=CH_3$ , $R_3=H$ )

Benzoil cloruro (37,2 ml) è stato dissolto nella soluzione metilenica contenente circa 35,6 g di 2,3-dimetiltiofene proveniente dall'esempio 1.

*Erane*

Questa soluzione è stata aggiunta lentamente a 0-5°C ad una soluzione di alluminio tricloruro anidro (42,7 g) in cloruro di metilene (100 ml) in 2-3 ore. La miscela di reazione è stata agitata a 20-25°C per 2 ore, quindi è stata scaldata a riflusso per un'ora. La miscela di reazione, dopo raffreddamento a temperatura ambiente, è stata versata in acqua (500 ml) a 0°C e agitata per 15 minuti. Le due fasi sono state separate e la fase organica è stata lavata prima con acqua (500 ml) poi con una soluzione acquosa al 30% di idrossido di sodio (30 ml). La fase organica è stata evaporata sotto vuoto ottenendo 64,5 g di 2,3-dimetil-5-benzoiltiofene (resa su due passaggi 94%) (purezza GC 88,8%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 7,78 (d, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,54 (t, 2H), 7,43 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

### Esempio 3

Preparazione di 2,3-dimetil-5-( $\alpha$ -idrossibenzil)tiofene (Ic,  $R_1=A=CH_3$ ,  $B=CHOH$ ,  $R_3=H$ )

Sodio boroidruro (7,0 g) è stato dissolto in acqua (40 ml) e idrossido di sodio al 30% (2 ml) e questa soluzione è stata aggiunta lentamente in circa un'ora ad una soluzione di 2,3-dimetil-5-benzoiltiofene (64,5 g) in metanolo (250 ml) e idrossido di sodio 30% (3,5 ml). La soluzione è stata scaldata a 35°C per 6 ore e quindi scaldata a riflusso per 2 ore. La miscela di reazione è stata quindi raffreddata a 35-40°C e il metanolo è stato evaporato sotto vuoto. Il residuo è stato sciolto in acqua (150 ml), idrossido di sodio 30% (20 ml) e cloruro di metilene (150 ml). Le due fasi sono state separate e la fase acquosa è stata estratta con cloruro di metilene (50 ml). La fase organica è stata evaporata sotto vuoto e il prodotto grezzo è stato



*efnaire*

dissolto in n-eptano a caldo (700 ml) e cristallizzato dando dopo essiccamento a 40°C, 46,0 g di 2,3-dimetil-5-( $\alpha$ -idrossibenzil)tiofene (Resa 71%) (Purezza GC 99,1%).

p.f. = 79-80 °C,

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 7,40-7,23 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

#### Esempio 4

Preparazione di 2,3-dimetil-5-benziltiofene Ia,  $R_1=A=CH_3$ ,  $B=CH_2$ ,  $R_3=H$

2,3-Dimetil-5-( $\alpha$ -idrossibenzil)tiofene (46,0 g) è stato dissolto in THF (1100 ml) quindi è stato aggiunto del sodio boroidruo (23,9 g). La miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C ed è stato aggiunto acido trifluoroacetico lentamente in circa due ore a 0-5°C. La miscela di reazione è stata agitata a 0-5°C per 2 ore. Quindi una soluzione di idrossido di sodio 30% (150 ml) in acqua (300 ml) è stata aggiunta e le due fasi sono state separate.

La fase organica è stata evaporata sotto vuoto e il residuo è stato dissolto in cloruro di metilene. I sali sono stati filtrati via e la soluzione organica è stata lavata con una soluzione acquosa di cloruro di sodio ed evaporata sotto vuoto dando 40,5 g di 2,3-dimetil-5-benziltiofene come olio (Resa 95%) (Purezza HPLC 98,8 %).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 7,32-7,20 (m, 5H), 6,54 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

#### Esempio 5

Preparazione di 2,3-dimetil-5-benziltiofene Ia,  $R_1=A=CH_3$ ,  $B=CH_2$ ,  $R_3=H$

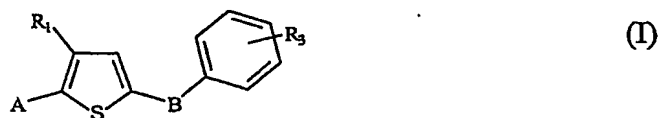
2,3-Dimetil-5-( $\alpha$ -idrossibenzil)tiofene (46,0 g) è stato dissolto in metanolo

(750 ml) quindi è stato aggiunto palladio su carbone al 5% umido al 50% (7,5 g su base secca). La miscela di reazione è stata idrogenata a 40-45°C e 6-7 bar per 24 ore ottenendo 26 g di 2,3-dimetil-5-benziltiofene (Resa 61%).

*Chene*

## RIVENDICAZIONI

1) Un processo per la preparazione di 3-alcil-tiofeni-2,5-disostituiti di formula



in cui

A rappresenta un gruppo  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{HOCH}_2$  o  $\text{R}_2\text{CH}(\text{OH})$ -,

B rappresenta un gruppo  $\text{CHOH}$  o  $\text{CH}_2$ ,

$\text{R}_1$  rappresenta H o un gruppo alchile  $\text{C}_1\text{-C}_5$ ,

$\text{R}_2$  rappresenta un gruppo alchile  $\text{C}_1\text{-C}_5$ ,

$\text{R}_3$  rappresenta H o un gruppo alchile  $\text{C}_1\text{-C}_5$  o un gruppo alchile  $\text{C}_1\text{-C}_5$  alogenato o un alogeno scelto tra fluoro, cloro e bromo,

che comprende:

(a) la reazione di un composto di formula



in cui

A rappresenta un gruppo  $\text{CHO}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2\text{CH}_2$  o  $\text{R}_2\text{-CO-}$ , e

$\text{R}_1$  e  $\text{R}_2$  hanno i significati sopra riportati;

con un composto di formula



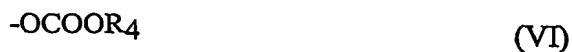
in cui

X rappresenta OH, alogeno, un gruppo di formula



*cf. note*

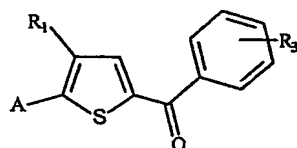
o un gruppo di formula



in cui  $R_4$  rappresenta un alchile  $C_1-C_5$ , un benzile eventualmente sostituito o un arile eventualmente sostituito, e

$R_3$  ha i significati sopra riportati;

a dare un composto di formula



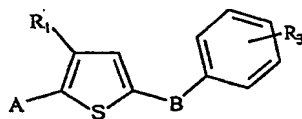
(IV)

in cui

A,  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  hanno i significati sopra riportati; e

(b) la riduzione del composto di formula IV così ottenuto a dare il composto di formula I.

2) Il processo secondo la rivendicazione 1 per la preparazione di 3-alkil-tiofeni-2,5-disostituiti di formula



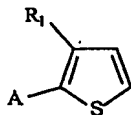
(I)

in cui

A rappresenta un gruppo  $\text{CH}_3$  o  $\text{R}_2\text{CH}_2$ ,

che comprende:

(a) la reazione di un composto di formula



(II)

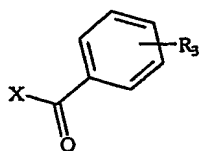
in cui

A rappresenta un gruppo  $\text{CH}_3$  o  $\text{R}_2\text{CH}_2$ ,



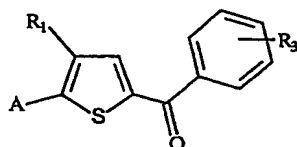
*Erine*

con un composto di formula



(III)

a dare un composto di formula



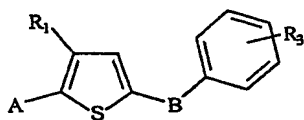
(IV)

in cui

A rappresenta un gruppo  $\text{CH}_3$  o  $\text{R}_2\text{CH}_2$ , e

(b) la riduzione del composto di formula IV così ottenuto a dare il composto di formula I.

3) Il processo secondo la rivendicazione 1 per la preparazione di 3-alchil-tiofeni-2,5-disostituiti di formula

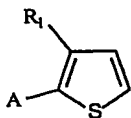


(I)

in cui

A rappresenta un gruppo  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{HOCH}_2$  o  $\text{R}_2\text{CH}(\text{OH})$ -,  
che comprende:

(a) la reazione di un composto di formula



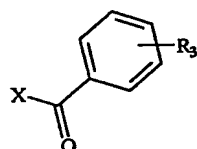
(II)

in cui

A rappresenta un gruppo  $\text{CHO}$  o  $\text{R}_2\text{-CO-}$ ,

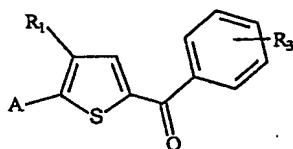
con un composto di formula



*Esame*

(III)

a dare un composto di formula



(IV)

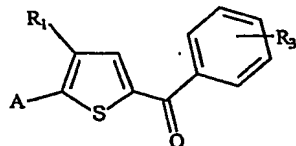
in cui

A rappresenta un gruppo CHO o  $R_2$ -CO, e

(b) la riduzione del composto di formula IV così ottenuto a dare il composto di formula I.

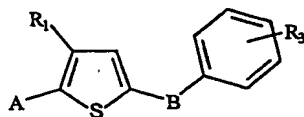
4) Il processo secondo la rivendicazione 1 in cui la reazione di cui al punto (a) viene effettuata con un composto di formula III, in cui X rappresenta alogeno, in presenza di un acido di Lewis e in un solvente scelto tra solventi clorurati e solventi aromatici disattivati, preferibilmente con benzoin cloruro, in presenza di  $AlCl_3$  e in metilene cloruro, in cui il rapporto molare di composto III/acido di Lewis/composto II è compreso tra 0,9-1,5/0,9-1,5/1, preferibilmente è intorno a 1/1/1.

5) Il processo secondo la rivendicazione 1 in cui la riduzione di cui al punto (b) viene effettuata mediante un unico trattamento riduttivo del composto di formula



(IV)

a dare il composto di formula

*cf. no. 1*

(I)

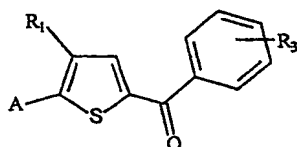
in cui

A rappresenta un gruppo  $\text{CH}_3$  o  $\text{R}_2\text{CH}_2$ , e

B rappresenta un gruppo  $\text{CH}_2$ .

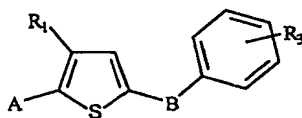
6) Il processo secondo la rivendicazione 5 in cui detto trattamento riduttivo viene effettuato con sodio boridruro o sodio cianoboridruro in presenza di acido trifluoroacetico.

7) Il processo secondo la rivendicazione 1 in cui la riduzione di cui al punto (b) viene effettuata mediante una prima reazione di riduzione ( $b_1$ ) del composto di formula



(IV)

a dare il composto intermedio idrossilato di formula



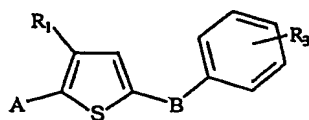
(I)

in cui

A rappresenta un gruppo  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{HOCH}_2$  o  $\text{R}_2\text{CH}(\text{OH})$ -, e

B rappresenta un gruppo  $\text{CHOH}$ ; e,

seguita, eventualmente, da una seconda reazione di riduzione ( $b_2$ ) di detto intermedio idrossilato di formula I a dare il composto finale di formula

*Enoie*

(I)

in cui

A rappresenta un gruppo  $\text{CH}_3$  o  $\text{R}_2\text{CH}_2$ , e

B rappresenta un gruppo  $\text{CH}_2$ .

8) Il processo secondo la rivendicazione 7 in cui la riduzione di cui al punto (b) viene effettuata mediante dette reazioni di riduzione ( $b_1$ ) e ( $b_2$ ) in successione.

9) Il processo secondo la rivendicazione 7 in cui la prima di dette reazioni di riduzione ( $b_1$ ) viene effettuata per trattamento con idruri metallici, quali sodio boridruro, litio alluminio idruro o borani, oppure per trattamento con alluminio isopropossido, preferibilmente per trattamento con sodio boridruro.

10) Il processo secondo la rivendicazione 7 in cui la seconda di dette reazioni di riduzione ( $b_2$ ) viene effettuata per trattamento con un boridruro in presenza di un acido forte, quale acido trifluoroacetico, acido metansolfonico o acido solforico, oppure con zinco ioduro oppure per idrogenazione catalitica, preferibilmente per trattamento con sodio boridruro e acido trifluoroacetico.

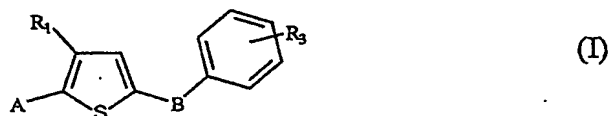
11) Il processo secondo la rivendicazione 7 in cui la seconda di dette reazioni di riduzione ( $b_2$ ) viene effettuata per idrogenazione catalitica dell'intermedio idrossilato di formula I ( $\text{B}=\text{CHOH}$ ) dissolto in un opportuno solvente, quale un alcool, come metanolo, etanolo, isopropanolo, preferibilmente metanolo, oppure in miscele di acqua ed alcoli, ad una pressione d'idrogeno compresa tra 1 e 10 bar, ad una temperatura tra 15 e



*efnaire*

60°C, in presenza di un catalizzatore di idrogenazione, scelto tra palladio e platino, preferibilmente palladio supportato su supporto inerte quale carbone, allumina, silice o zeoliti, preferibilmente su carbone, in ambiente neutro o acido.

12) Il processo secondo la rivendicazione 7 in cui detto composto intermedio idrossilato di formula



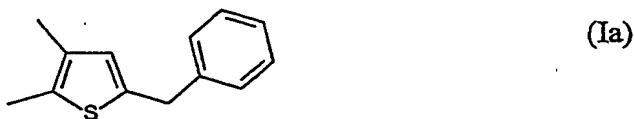
in cui

A rappresenta un gruppo  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{HOCH}_2$  o  $\text{R}_2\text{CH}(\text{OH})$ -, e

B rappresenta un gruppo  $\text{CHOH}$

viene purificato per cristallizzazione.

13) Un processo per la preparazione di 2,3-dimetil-5-benziltiofene di formula



che comprende:

- (a) la reazione del composto di formula

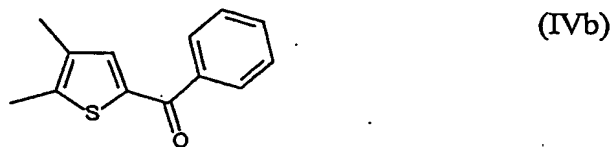


con un composto di formula

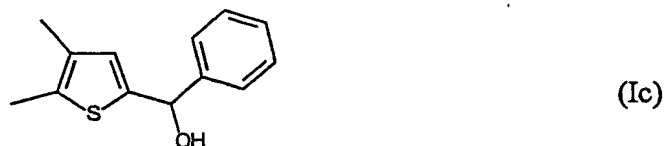


in cui X rappresenta alogeno;

a dare il composto di formula .



- (b<sub>1</sub>) la riduzione del composto IVb a dare composto intermedio idrossilato di formula



e

- (b<sub>2</sub>) la riduzione del composto intermedio idrossilato Ic a dare 2,3-dimetil-5-benziltiofene (Ia).

14) Il processo secondo la rivendicazione 13 in cui le reazioni di cui ai punti (a), (b<sub>1</sub>) e (b<sub>2</sub>) vengono effettuate nelle condizioni sperimentali delle rivendicazioni 4, 9 e 10 rispettivamente.

15) Il processo secondo la rivendicazione 13 in cui il composto intermedio idrossilato di formula Ic viene purificato per cristallizzazione, preferibilmente da n-eptano.

p. Il Mandatario

D.ssa Cristina Fraire

della Dragotti & Associati Srl

(Iscr. Albo No. 933B)

*Cristina Fraire*

CF/pg



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**